

科技部補助
大專學生研究計畫研究成果報告

計 畫 名 稱	： 肝臟移植病人移植後糖尿病之發生風險及相關因素之探討與免疫抑制劑之用藥型態及對存活率之影響
------------	--

執行計畫學生：楊 憶

學生計畫編號：MOST 108-2813-C-040-060-H

研究期間：108年07月01日至109年02月28日止，計8個月

指導教授：李建瑩

處理方式：本計畫涉及專利或其他智慧財產權，2年後可公開查詢

執行單位：中山醫學大學醫學系藥理學科

中華民國 109年03月13日

肝臟移植病人移植後糖尿病之發生風險及相關因素之探討與免疫抑制劑之 用藥型態及對存活率之影響

摘要

晚期肝病者常出現糖代謝異常，肝移植手術創傷和術後使用的各種藥物對糖代謝也有影響，移植術後糖尿病 (Post-transplant diabetes mellitus, PTDM) 是器官移植術後常見的代謝併發症之一。PTDM 可引發心血管疾病，增加冠心病、動脈粥樣硬化、腦血管病、腎病、神經和視網膜病變等發生，並影響器官移植受體術後的長期生存。

本研究為一回溯性世代研究，以 2000-2017 年「衛生福利部衛生福利資料科學中心」之「兩百萬人抽樣檔」作為分析資料庫。本研究以 2001-2015 年之肝移植病人為研究對象，並排除接受肝移植手術前已有糖尿病之病患，並透過傾向分數配對法 (Propensity Score Matching, PSM)，以年齡、性別、投保金額及共病症指數 (Charlson Comorbidity Index, CCI) 進行 1:5 配對取得無肝移植病人作為對照組，進一步以 Cox 比例風險模式探討肝臟移植病人移植後糖尿病之發生風險及相關因素，與免疫抑制劑之用藥型態及對存活率之影響。

本研究共納入 2,244 位病患，其中肝移植病患為 374 位；無肝移植病患為 1,870 位。肝移植病患相較於無肝移植病患，其糖尿病之累積發生率顯著高於無肝移植病患高 ($p < 0.001$)。進一步控制相關變項後，肝移植病患相較於無肝移植病患，其發生糖尿病之相對風險為 2.04 倍 (Hazard ratio [HR]=2.04, 95% CI=1.48-2.79)；高血壓與慢性腎臟病在發生糖尿病則無統計上顯著差異。在肝移植病人使用免疫抑制劑方面，相較於使用 Calcineurin inhibitors 之肝移植病患，使用 Purine synthesis inhibitors 者有較高之死亡風險，但未達統計上顯著差異 (HR=1.32, 95% CI=0.72-2.40)；而同時合併使用 Calcineurin inhibitors 及 Purine synthesis inhibitors 者，有較高之死亡風險 (HR=2.21, 95% CI=1.05-4.66)。

肝移植病患對於發生糖尿病確實有較高風險，不同免疫抑制劑對於肝移植病人之存活並無影響，而免疫抑制劑併用時則有較高之死亡風險。本研究結果可提供有關單位作為肝臟移植病患照護之參考，以改善肝臟移植病患發生糖尿病之風險與存活情況。

關鍵字：肝臟移植、移植術後糖尿病、免疫抑制劑、存活率

研究動機與研究問題

一、研究動機

肝病是台灣的國病，慢性肝病及肝硬化所導致的併發症為我國十大死因的第九名，而肝癌更是國人不分男女的第二大癌症死因，足見其對國人健康及生命威脅之大。自1984年以後B型肝炎疫苗的全面施打，B、C型肝炎篩檢及肝炎治療藥物的突破，使得新生代的國人可逐漸遠離B、C型肝炎的威脅，但對已不幸感染B、C型肝炎導致肝機能嚴重損害的國人而言，肝臟移植手術是挽救生命的重要醫療手段。肝臟具有合成、代謝、解毒之功能，當其功能衰竭時，生命即無法維持，因此，不管任何原因所造成的急慢性肝衰竭，當傳統內外科治療方式無效時，就應考慮肝臟移植。此外無法接受肝癌根治性療法，如手術切除或局部燒灼治療的病人，肝臟移植可能是末期肝病及肝癌患者唯一重獲新生的機會。

造成肝臟移植病人死亡的原因包括移植失敗 (Graft failure)、惡性腫瘤 (Malignancy)、心血管疾病 (Cardiovascular disease)、腎衰竭 (Renal failure)和感染 (Infection)等；而移植後糖尿病 (Post-transplantation diabetes mellitus, PTDM)會增加心血管疾病、感染以及排斥的風險，這些都是導致肝臟移植病人死亡的主要原因。另外，有些免疫抑制劑藥物的副作用，會增加糖尿病之發生風險，影響病人的長期存活率。因此瞭解肝臟移植病人發生糖尿病的相關因素，並且需要慎用免疫抑制劑藥物，以控制病人病情，提高病人存活率，是一非常重要的課題。故本研究擬以「全民健康保險資料研究料庫」為資料來源，探討台灣肝臟移植病人發生糖尿病之風險及影響因素。期望本研究之結果得以建立及驗證台灣本土肝臟移植病人移植後糖尿病之發生、免疫抑制劑之用藥型態疾病人存活分析等實證性資料，提供臨床醫師長期治療肝臟移植病人的參考，以控制病人病情，而改善肝臟移植病人長期存活率。

二、研究問題

具體而言，本研究目的如下：

1. 瞭解台灣肝臟移植病人移植後糖尿病之發生風險；
2. 探討台灣肝臟移植病人使用免疫抑制劑之用藥型態；
3. 分析肝臟移植病人免疫抑制劑用藥型態對存活之影響。

文獻回顧與探討

一、肝臟移植病人的死亡原因與存活的影响因素

根據健保署最新公布的全國資料顯示，目前肝臟移植手術的一年存活率約 86%，三年存活率約 78%，且大部份均能恢復正常之生活。

造成肝臟移植病人死亡的原因，包括移植失敗(graft failure)、惡性腫瘤(malignancy)、心血管疾病(cardiovascular disease)、腎衰竭(renal failure)和感染(infection)等；年齡較大、糖尿病和腎功能不全的患者總體上存活率較低¹⁻³。研究證據顯示，移植後糖尿病會增加心血管疾病、感染以及排斥的風險，這些都是導致肝臟移植病人死亡的主要原因^{1,4}。另外，有些免疫抑制劑藥物的副作用，會影響病人的長期存活率⁵。

二、肝臟移植與糖尿病的相關性

移植後高血糖相當常見，所謂「移植後糖尿病」(post-transplantation diabetes mellitus, PTDM)泛指在移植後任一時間發現有糖尿病，而另一名稱「新發生的移植後糖尿病」(New onset diabetes after transplantation, NODAT)則排除急性期及移植前有未診斷糖尿病的患者。移植後糖尿病的確診時間為急性期過後且免疫抑制劑的劑量穩定時，以葡萄糖耐受試驗(OGTT)為黃金準則，也可利用空腹血糖及糖化血色素篩檢，但在移植後受到貧血及腎功能影響下，糖化血色素若在正常範圍仍無法排除有糖尿病。

器官移植後新發生的糖尿病會因不同的器官而有所不同，其中肝臟移植後新發生的糖尿病發生率介於2.5-25%^{6,7}。移植後有代謝症候群的肝移植患者更常發生心血管疾病事件⁸(這種情況的特點是中心性肥胖、血糖水平升高，隨著時間可能會發展成PTDM)，有PTDM的肝移植患者罹患心血管疾病的發生率也會增加⁴。然而發生率的差異也與糖尿病的定義不同，追蹤時間長短不一，以及是否存在可變或不可變危險因子有關。

三、肝臟移植病人發生移植後糖尿病的相關因素

許多因素與PTDM的發展相關，包括受體的年齡，性別，肥胖，肝炎病毒感染，低鎂血症和免疫抑制治療。其他因素如種族與基因、肝硬化、糖尿病家族史與移植前血糖等亦有相關之研究，分述如下：

(一) 術前影響因素

1. 年齡：

隨著年齡的增長和胰島細胞的老化，糖代謝異常的發生率也相應增加。其中一項研究發現移植時年齡>45歲的患者PTDM的發生率是年齡≤45歲患者的2倍以上⁹。另一項研究發現年齡≥40歲的移植患者術後1年內發生糖尿病且持續存在的風險較高，移植時的年齡是PTDM的獨立預測因子¹⁰。造成高齡移植患者PTDM發生率增高的主要機制可能是隨著年齡的增長，胰島β細胞數量逐漸減少、功能逐漸下降及胰島素活性降低，導致胰島素抵抗更加嚴重等。

2. 種族與基因：

研究顯示，南亞裔、非裔美國人的PTDM發病風險較高¹¹，且移植體接受者PTDM的發生風險與一些常見的單核苷酸多態性之間有關聯性。這些單核苷酸多態性存在於參與β-細胞凋亡的蛋白質的基因¹²、ATP敏感性鉀通道的基因¹³、脂聯素和瘦素的基因¹⁴、參與發炎途徑的蛋白質基因¹⁵以及與先天免疫系統相關的基因¹⁶。基因的多態性是造成各民族和人種間PTDM發生率差異的主要原因，根據基因學的差別針對性合理用藥是未來糖尿病治療研究的主要目標。

3. 病毒感染：

PTDM主要與肝臟和腎臟移植中的HCV和巨細胞病毒(CMV)感染有關。美國一項調查顯示，≥40歲HCV感染族群的糖尿病發生風險是正常族群的3.77倍¹⁷。同樣，移植後的HCV感染也影響糖代謝，而且導致PTDM發生的風險更高。在有HCV感染的肝移植受者中發現PTDM發病率增加了兩倍至四倍^{6, 18}；另一項研究利用空腹血糖水平和胰島素測量(HOMA指數)發現HCV與胰島素抵抗之間的關聯¹⁹，可以推測病毒感染和PTDM之間可能有刺激促成發炎環境的共同點。在少數研究中，CMV感染也與肝移植後PTDM風險增加有關^{20, 21}。

4. 肝硬化：

有研究指出肝硬化程度越重，糖尿病發生率越高，其中Ⅱ級、Ⅲ級肝硬化患者的糖尿病發生率較高²²。肝硬化患者易發生糖代謝紊亂主要原因是與胰島素抵抗有關，肝硬化患者體內存在高胰島素血症與胰島素抵抗，其肝功能損害程度與胰島素抵抗呈正相關。另一項研究顯示，血清總膽固醇≥13.9 mmol/L及血清三酸甘油酯≥11.1 mmol/L

均為PTDM的風險因素，其原因可能是肝硬化患者的肝功能受損使總膽固醇、三酸甘油酯的代謝能力降低²³。

5. 糖尿病家族史：

早在20年前的回溯性研究中，糖尿病家族史已被公認為PTDM的危險因素²⁰。國外一項前瞻性研究顯示，與無糖尿病家族史族群相比，父、母親是糖尿病患者時，子女患第二型糖尿病的風險分別為2.51倍和1.41倍，當父母均為糖尿病患者時，子女患第二型糖尿病的危險性為無糖尿病家族史者的3.96倍²⁴。在移植術後狀態及激素、免疫抑製劑的使用情況下，有糖尿病家族史的移植患者，發生PTDM的風險更高。

6. 中心性肥胖：

自2015年以來的報告表示，PTDM與中心性肥胖有密切相關性^{25, 26}。中心性肥胖在臨床上等同於異位脂肪沉積(ectopic fat deposition)，與高三酸甘油酯血症(hypertriglyceridemia)、脂肪細胞來源的細胞因子釋放(adipocyte-derived cytokine release)和低度炎症(low-grade inflammation)有關，這些均會誘發胰島素抵抗(insulin resistance)²⁷。過少的脂聯素(adiponectin)也與胰島素抵抗和PTDM有關²⁸。日本研究活性較低的低分子量脂聯素比例與心血管疾病風險相關，也與PTDM有關，因為游離脂肪酸水平的升高會阻礙 β 細胞功能^{29, 30}。

7. 移植前血糖：

2003年的PTDM國際指南指出，移植術前血糖調節異常(包括空腹血糖調節和葡萄糖耐受性異常)可能為PTDM的一個危險因素。無論是移植術前已發糖尿病或者是PTDM，均可顯著降低患者的生存率，且術前空腹血糖異常即可降低術後患者的生存率。移植前空腹血糖每增加0.56 mmol/L，PTDM的風險增加1倍³¹。

8. 低血鎂：

補充鎂可改善第二型糖尿病患者的胰島素敏感性和血糖³²。在腎移植中，發現使用cyclosporine A治療的患者會有鎂透過尿液過量排泄的現象，造成低血鎂症³³。另外，接受實質器官移植後使用CNIs(cyclosporine A與tacrolimus)者，血清中的鎂往往較低，這表示低血鎂症與PTDM是有相關性的³⁴；然而目前口服鎂對治療這些患者沒有效果³⁵。

(二) 術後的高危險因素

1. 急性、慢性排斥反應：

急性和慢性排斥反應與腎移植術後PTDM的風險相關³⁶，但其原因和結果難以證明，因為有排斥反應時通常會用高劑量皮質類固醇治療，這也可能導致PTDM風險增加^{7, 37}。

2. 免疫抑制劑：

常用之免疫抑制劑，依據藥理分類整理如下表^{38, 39}：

藥物	作用機轉		副作用
	分子目標	分子影響	
Azathioprine	代謝物與DNA結合	抑制purine的合成 阻斷DNA和RNA的合成	骨髓抑制
Corticosteroids	Cytosolic receptors Heat shock proteins	阻斷細胞因子(cytokine)基因的轉錄(如：interleukin-1, 2, 3)	高血壓 葡萄糖不耐受性 血脂失調 骨質疏鬆
Cyclosporine (CsA)	與cyclophylin結合 抑制calcineurin	抑制interleukin-2的產生刺激 TGF-β的產生	腎毒性 高血壓 高血脂 葡萄糖不耐受性
Tacrolimus (FK506)	與FKBP-12結合 抑制calcineurin	抑制interleukin-2的產生拮抗 TGF-β	與CsA相似，但較不會造成多毛症，糖尿病發生率比CsA高20%
Mycophenolate mofetil	抑制inosin monophosphate phosphate dehydrogenase	抑制purine合成的de-novo路徑(對淋巴球有選擇性)阻斷glycosylation	下痢/腸胃不適 巨細胞病毒感染增加，但沒有引起卡氏肺囊蟲肺炎(PCP)的案例報告
Sirolimus	與FKBP-12結合 阻斷p70 S6 kinase	阻斷interleukin-2誘導細胞循環(cell cycle)的作用	高血脂 血小板減少症

FKBP-12=FK506 binding protein-12；PCP=pneumocystis carinii pneumonia.；TGF-β=transforming growth factor-β.

在肝臟移植病人使用免疫抑制劑與移植後糖尿病的相關性方面，皮質類固醇(Corticosteroids)已知透過幾種機制引起高血糖症：誘導或加重已有的胰島素抵抗、增加肝臟糖質新生、長期刺激食慾與體重增加，且影響與劑量有關⁴⁰。大劑量皮質類固醇，通常用於移植後住院治療的一部分，比許多維持免疫抑制方案的慢性低劑量皮質類固醇具有更大的影響。最近一項前瞻性隨機試驗顯示，腎移植術後6個月至5年，皮質類固醇早期停用與低劑量慢性prednisone(5mg/dL)相比，PTDM發生率受影響最小⁴¹。

越來越多的證據表明其他常用的免疫抑制劑，特別是CNIs(例如tacrolimus和cyclosporine)和mTORi(例如sirolimus或rapamycin和everolimus)可能有助於PTDM的發生。

一項動物實驗研究發現，使用tacrolimus和sirolimus對葡萄糖代謝有與劑量相關的影響⁴²；亦有報告顯示當mTORi劑量降低後，其主要導致的葡萄糖耐受不良與血脂異常隨之改善。Tacrolimus的治療對高危險族群(如非裔美國人、C型肝炎病史等)更增加其糖尿病風險⁴³。雖然tacrolimus似乎比cyclosporine更會增加發生PTDM的相對風險，但根據美國腎臟數據庫(U.S. Renal Database)腎移植2年後的數據，cyclosporine也與PTDM發病風險相關。其中使用tacrolimus PTDM發生率為18%，cyclosporine則是8%⁴⁴。Mycophenolate mofetil與azathioprine沒有顯示出對胰島素或葡萄糖代謝有很大影響，因此似乎在PTDM中沒有扮演主要角色。

六、小結

綜合上述，造成肝臟移植病人死亡的原因包括移植失敗(graft failure)、惡性腫瘤(malignancy)、心血管疾病(cardiovascular disease)、腎衰竭(renal failure)和感染(infection)等；而移植後糖尿病會增加心血管疾病、感染以及排斥的風險，這些都是導致肝臟移植病人死亡的主要原因。另外，有些免疫抑制劑藥物的副作用，會增加糖尿病之發生風險，影響病人的長期存活率。因此瞭解肝臟移植病人發生糖尿病的相關因素，並且需要慎用免疫抑制劑藥物，以控制病人病情，提高病人存活率，是一非常重要的課題。故本研究擬以「全民健康保險資料研究料庫」為資料來源，探討台灣肝臟移植病人發生糖尿病之風險及影響因素。

研究方法及步驟

一、研究架構

本研究共分為兩部分，第一部分為探討肝臟移植病人發生移植後糖尿病之風險及影響因素；第二部分為分析肝臟移植患者使用免疫抑制劑藥物之用藥型態以及其存活情況之差異。本研究之研究架構分別如下圖1及圖2所示：

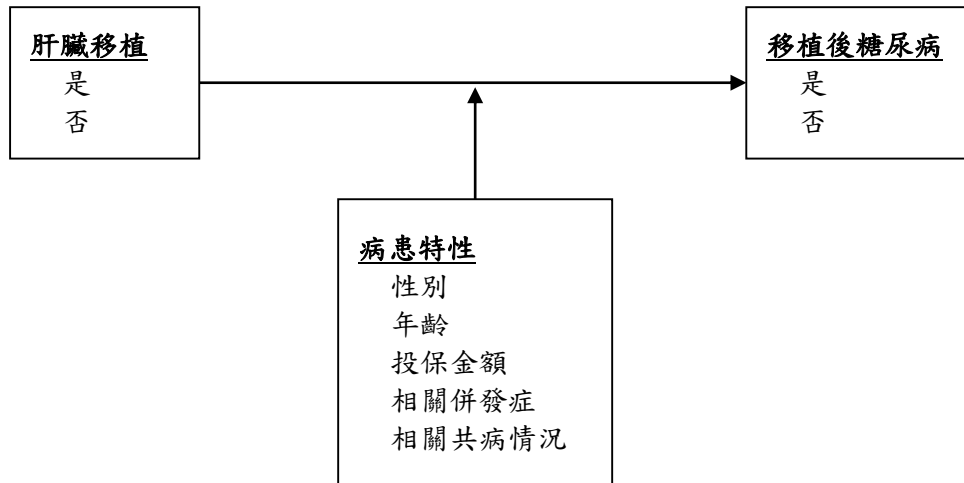


圖 1、第一部分研究架構

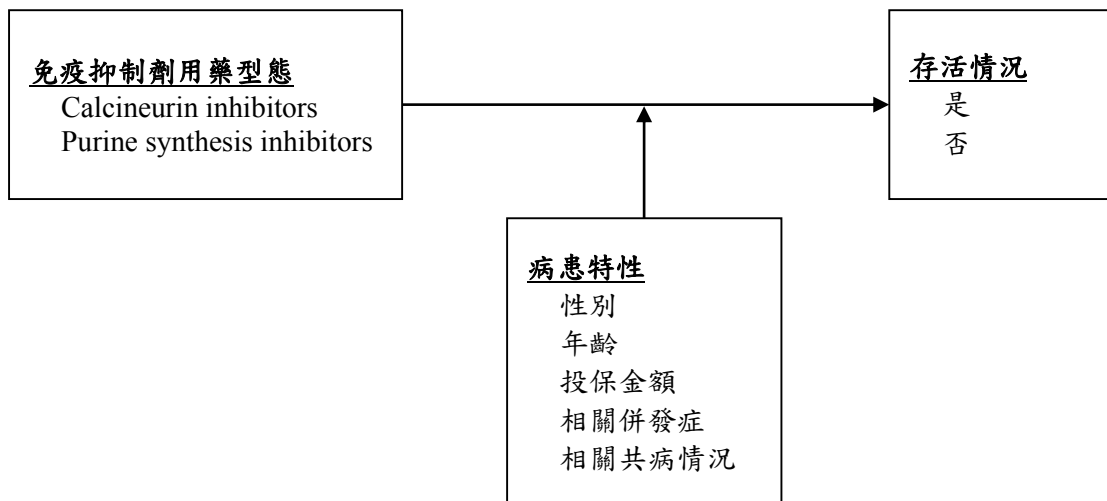


圖 2、第二部分研究架構

二、研究對象與資料來源

本研究採次級資料分析，擬申請使用2000-2017年「衛生福利部衛生福利資料科學中心」之B組（2005年抽樣200萬人）「兩百萬人抽樣檔」，資料庫內容包含「健保門診明細檔(H_HNI_OPDTE)」、「健保門診醫令檔(H_HNI_OPDTO)」中、「醫事機構基本資料檔(HOSB)」、「醫事人員基本檔(PER)」、「住院醫療費用清單明細檔(DD)」、「住院醫療費用醫令清單明細檔(DO)」、「承保資料檔(ID)」及「藥品主檔(DRUG)」，本研究將自各檔案中擷取所需變項資料。

本研究第一部分以2001-2015年新肝臟移植病人作為研究母群體，為使每一研究對象至少有兩年之追蹤觀察期。此外，國外研究指出傾向分數配對法(Propensity score matching, PSM)，已成為強而有力的方法，能減少樣本選擇性誤差(Selection bias)，甚至能探討觀察型研究中的因果效應(Causal effects)。故本研究採用傾向分數配對法中迴歸共變數調整(Regression covariance adjustment)方式，將分別依年齡、性別及疾病情況，以1(肝臟移植病患)：5(非肝臟移植病患)配對，取得2001-2015年研究對象，並持續追蹤至2017年，觀察是否發生移植後糖尿病，以增加研究組與對照組之可比較性，降低選擇性偏差。此外為確保肝臟移植與移植後發生糖尿病之相關性，本研究排除納入觀察前曾診斷為糖尿病之病人。本研究共納入2,244位研究對象，其中374位肝移植病患，1,870位為非肝臟移植病患，研究對象篩選流程圖如圖3所示；第二部分則以新發生肝臟移植病人作為研究對象，分析使用不同免疫抑制劑之肝移植病人其存活情況。

三、研究工具

(一)國際疾病分類代碼：

健保西醫申報自2000年元月起，疾病分類代碼全面參照使用世界衛生組織1992年修訂之國際疾病分類ICD-9-CM，直至2006年元月起改以2001年版進行申報。本研究之健保資料庫年份為2001至2012年，故使用健保局網站所提供之「1992年ICD-9-CM疾病碼一覽表」及「2001年ICD-9-CM疾病碼一覽表」，供本研究擷取研究對象以及追蹤病人發病情況之用。

(二)合併症指數(Charlson Comorbidity Index, CCI)

Charlson Comorbidity Index (CCI)係1984年由Charlson等人所開發，可用於作為死亡率的預測指標。Charlson Index分為19類合併症群組，分別給予1、2、3及6的權重，代表其對病人死亡率相對風險值⁴⁵。Groot等人於2003年評估Charlson Index之內容及預

測效度、建構效度、同時效度與內部信度等，研究結果顯示Charlson Index為具有效度及信度的方法，且適用於臨床研究中合併症之測量⁴⁶。

Charlson Index自1984年建立迄今，已成為最廣泛使用的病人風險校正工具，除在ICD-9-CM適用性之相關研究外，另外在以病人病歷資料或次級資料庫，預測病人存活狀況、再入院情形及病人預後評估等研究，均採用Charlson Index校正病人風險。本研究亦選擇採用Charlson Index作為校正病人風險工具。

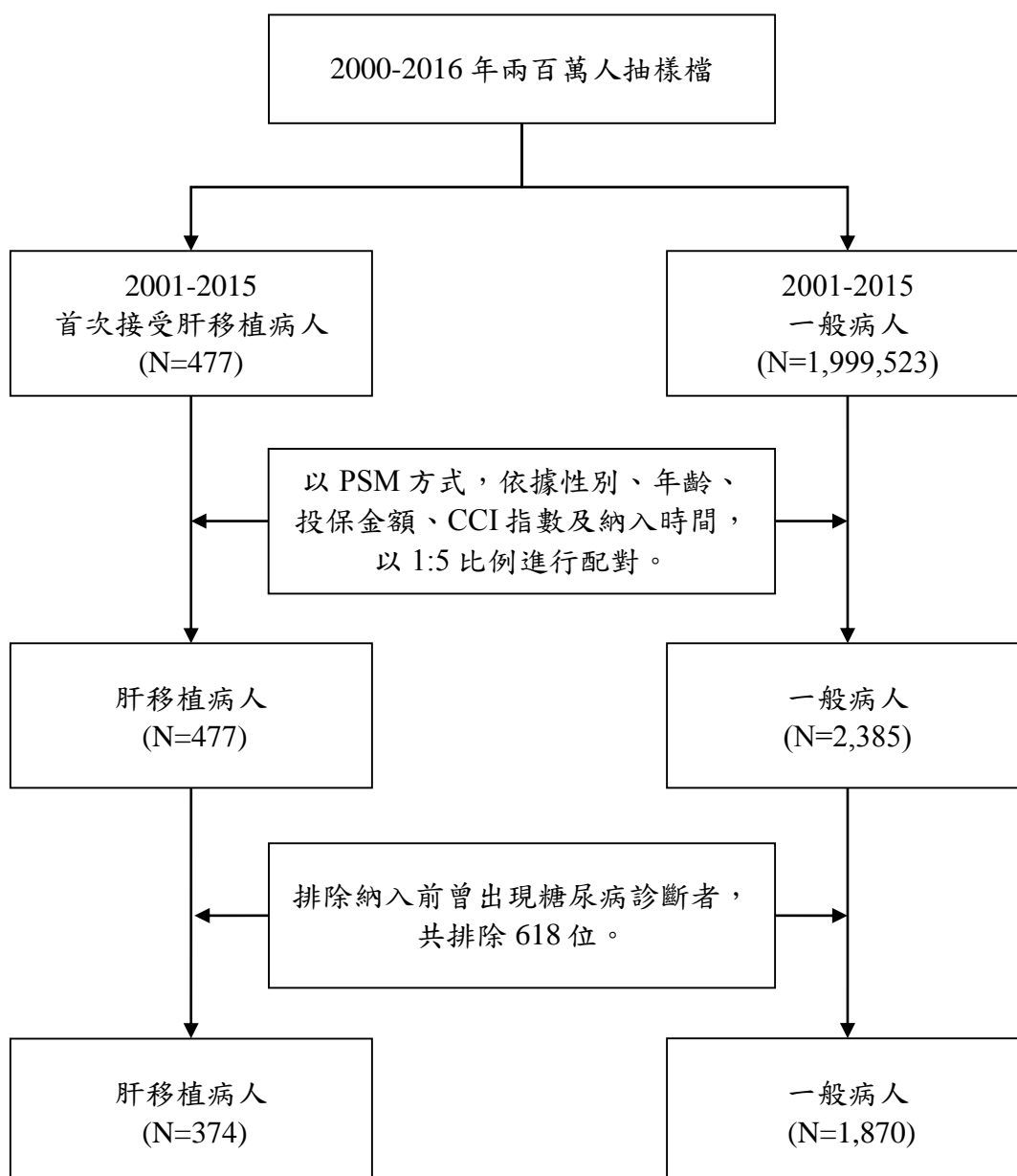


圖3、研究對象篩選流程圖

四、研究變項名稱與操作型定義

變項名稱	操作型定義	變項類別
肝臟移植	分為有、無。肝臟移植診斷之判定為疾病診斷符合國際疾病分類碼(ICD-9-CM)為 V42.7 者。	類別
糖尿病 病患特性	分為有、無。ICD-9-CM 為 250。	類別
性別	分為男性、女性。	類別
年齡	分為≤30 歲、31-40 歲、41-50 歲、51-60 歲以及≥61 歲。	序位
投保金額	分為依附人口、≤20,008 元、20,009~36,300 元、36,301~57,800 元以及≥57,801 元。	序位
相關併發症		
肝炎病毒感染	分為有、無。ICD-9-CM 為 070。	類別
肝硬化	分為有、無。ICD-9-CM 為 571。	類別
肝移植併發症	分為有、無。ICD-9-CM 為 996.82。	類別
相關共病情形		
高血壓	分為有、無。ICD-9-CM 為 401-405。	類別
血脂異常	分為有、無。ICD-9-CM 為 272。	類別
心房顫動	分為有、無。ICD-9-CM 為 427.31。	類別
醫院特性		
所在地都市化程度	依據國民健康訪問調查所採用之都市化程度分類方式(劉介宇等, 2006), 將各鄉鎮市區區分為七個等級, 本研究分別合併 1-3、4-5、6-7 等級, 成為高、中、低三個等級。	序位
器官移植手術服務量	截至研究對象納入觀察時, 該醫院之肝臟移植手術累計案例數。	連續
用藥型態		
用藥類別	免疫抑制劑之 ATC 藥理分類追蹤期間病患	類別
用藥項目數	追蹤期間免疫抑制劑用藥品項數	連續
用藥天數	追蹤期間病患免疫抑制劑用藥天數	連續
存活情況	分為有、無	類別

本研究所納入分析之免疫抑制劑之ATC藥理分類如下表所示：

藥理分類	藥理分類碼
Calcineurin inhibitors	
Cyclosporine Microemulsion	L04AD01
Tacrolimus	L04AD02
Purine synthesis inhibitors	
Azathioprine	L04AX01
Mycophenolate mofetil	L04AA06
Nonspecific : Coticosteroid	
Prednisolone	D07AA03
Prednisone	A07EA03; H02AB07
Methylprednisolone	D07AA01
Polyclonal antibodies (bind several CD's)	
Antilymphocyte immunoglobulin (horse)	L04AA03
Antithymocyte immunoglobulin (rabbit)	L04AA04
Monoclonal Antibodies	
OKT3 (Murine monoclonal antibody CD3 ; anti-CD3)	L04AA02
Blocks Il-2 receptor	
Daclizumab	L04AC01
Basilixmab	L04AC02

資料來源：

- 1.衛福部食品藥物管理署，藥理治療分類(ATC)，2014
- 2.ATC Index. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
- 3.ATCvet Index. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.

五、統計分析方法

本研究利用SAS 9.4進行資料統計分析，第一部分在取得研究對象後，以描述性統計進行次數與百分比的描述分析，再以t-test與變異數分析比較不同病患特質及醫院特性之差異，最後以對比涉險模式(Cox proportional hazards model)，探討肝臟移植病人移植後發生糖尿病的影響因素；在探討免疫製劑用藥型態與存活情況方面，本研究會以Kaplan-Meier method檢定肝臟移植病患在追蹤期間內之發生情況，並以存活曲線圖(Kaplan-Meier curve)呈現追蹤期間內之累積情況。此外將以Cox比例風險模式，在控制相關變項後，比較不同免疫抑制劑用藥型態之肝臟移植病人其存活差異。

結果

一、肝移植病患發生糖尿病之風險(表一~表四)

本研究 2001~2015 共納入 477 位肝移植病患，排除納入前已罹患糖尿病者，剩餘 374 位肝移植病患，以 1:5 比例配對後，納入 374 位肝移植病患，1870 位未肝移植病患進行比較分析。一般人罹患糖尿病的發生率為 12.66/每 1,000 人年，肝移植病患罹患糖尿病發生率為 26.11/每 1,000 人年。

以 Kaplan-Meier method 分析肝移植病患與未肝移植病患相比較，肝移植病患其糖尿病之累積發生率顯著高於無肝移植病患高 ($p < 0.001$) (圖 4)。

進一步控制相關變項後，研究發現肝移植病患與未肝移植病患相比較，罹患糖尿病之相對風險(Hazard ratio, HR)=2.05(95% CI=1.48-2.79)，表示肝移植病患比未肝移植病患罹患糖尿病的風險高。但肝移植病患合併有高血壓和慢性腎臟病不會增加罹患糖尿病的風險；而 CCI score<3、≥3 兩組統計數據並沒有顯示差異性^註。

此外，研究也發現年齡越大罹患糖尿病之相對風險隨之增加，年齡為 45-54 歲時，肝移植病患罹患糖尿病之相對風險 (HR=1.96, 95% CI=1.24-3.09)，年齡為 54-64 歲時，肝移植病患罹患糖尿病之相對風險 (HR=1.74, 95% CI=1.08-2.81)，年齡≥65 歲時，肝移植病患罹患糖尿病之相對風險 (HR=2.53, 95% CI=1.36-4.70)。

二、肝移植病患使用不同免疫抑制劑相之存活情況(表五~表七)

在肝移植病患之免疫抑制劑方面，以使用 Calcineurin inhibitors 占最多 (343 位，占 81.42%)，使用 Purine synthesis inhibitors 僅 51 位 (12.11%)，合併使用 Calcineurin inhibitors 與 Purine synthesis inhibitors 則有 27 位 (6.41%)。

在存活方面，以 Kaplan-Meier method 分析肝移植病患使用不同免疫抑制劑對存活之影響，其中以使用 Calcineurin inhibitors 者之存活情況最高 ($p < 0.001$) (圖 5)。

進一步控制相關變項後，以使用 Calcineurin inhibitors 者作為參考組進行比較，使用 Purine synthesis inhibitors 有較高之死亡風險，但未達統計上顯著差異 (HR=1.32, 95% CI=0.72-2.40)；而併用 Calcineurin inhibitors 與 Purine synthesis inhibitors 者，相較於使用 Calcineurin inhibitors，其死亡風險為 2.21 倍 (95% CI=1.05-4.66)。

^註 在共病部分，原先是將「肝炎病毒感染」、「肝硬化」、「高血壓」、「血脂異常」、「心房纖維顫動」、「慢性腎臟病」納入變相，但因為「肝炎病毒感染」、「肝硬化」、「血脂異常」、「心房纖維顫動」人數不足，只能刪除。

討論

移植後發糖尿病(New-onset diabetes after transplantation, NODAT)是器官移植後常見的併發症，約佔 2%-53%⁴⁷。移植後糖尿病(Post-transplant diabetes mellitus, PTDM)在肝移植患者占 12%-45%。移植後糖尿病會影響器官存活，死亡率會增加⁴⁸。一研究指出活體肝移植(living donor liver transplant, LDLT)發生移植後糖尿病較屍肝移植(deceased donor liver transplant, DDLT)低。活體肝移植發生移植後糖尿病的 HR 為 0.63 (95% CI 0.52-0.75)⁴⁹。本研究亦指出其他研究結果一致，肝移植病患其糖尿病之累積發生率顯著高於無肝移植病患高。

肝移植病患合併有高血壓和慢性腎臟病不會增加罹患糖尿病的風險；而在共病部分，「肝炎病毒感染」、「肝硬化」、「高血壓」、「血脂異常」、「心房纖維顫動」、「慢性腎臟病」納入變相，但因為「肝炎病毒感染」、「肝硬化」、「血脂異常」、「心房纖維顫動」人數不足，無法分析資料，日後以全人口健保資料庫分析，可能克服此問題。

移植後糖尿病(PTDM)與許多疾病有關，與免疫抑制劑亦有相關性，特別是 CNIs(例如 tacrolimus 和 cyclosporine) 可能有助於 PTDM 的發生^{50, 51}。Tacrolimus 造成糖尿病的風險為 cyclosporine 的 5 倍，因 tacrolimus 會引起 β 細胞毒性⁵²，而造成胰島素分泌減少⁵³。一統合性(meta-analysis)研究，比較以 cyclosporine 和 tacrolimus 做為器官移植病人的主要免疫抑制劑，發現以 tacrolimus 為主要藥物的器官移植病人，其移植失敗率及死亡率顯著降低，但移植後糖尿病(NODAT)則較高，相對風險 RR(relative risk)為 1.38 (95% CI 1.01-1.86)⁵⁴。Mycophenolate mofetil 與 azathioprine 沒有顯示出對胰島素或葡萄糖代謝有很大影響，因此似乎在 PTDM 中沒有扮演主要角色⁵⁵。本研究亦指出其他研究結果一致，免疫抑制劑對存活率沒有影響，當併用 CNIs 與 Purine synthesis inhibitors，相較於使用 CNIs，其死亡風險較高，可能這些病人之症狀較嚴重，或者有其他共病，未來需進一步研究探討。

研究限制

- 一、全民健保資料庫之外推性：本研究資料來源為使用 2000-2017 年「衛生福利部衛生福利資料科學中心」之 B 組（2005 年抽樣 200 萬人）「兩百萬人抽樣檔」，僅能呈現健保申報之資料，而如民眾自費醫療及用藥，無法由此資料庫獲知，因此，本研究如用藥型態之外推性，僅及於全民健保制度之範圍。
- 二、疾病相關性之測量不易：本研究雖試圖探討肝臟移植病人心血管疾病長期存活率的危險因子與相關免疫抑制劑藥物，然而許多致病結果並非短期間觀察，可竟其功。尤其是其間之機轉及因果相關性，更非本研究資料庫分析得以確認。

結論

肝移植病患相較於無肝移植病患確實有較高發生糖尿病之風險。高血壓和慢性腎臟病者在發生糖尿病方面則無顯著影響；在肝移植病人使用免疫抑制劑方面，不同免疫抑制劑對於肝移植病人之存活無影響，而合併使用 Calcineurin inhibitors 及 Purine synthesis inhibitors 者，有較高之死亡風險。本研究結果可提供有關單位作為肝臟移植病患照護之參考，以改善肝臟移植病患發生糖尿病之風險與存活情況。

参考文献

1. Watt, K.D., et al., *Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study*. Am J Transplant, 2010. **10**(6): p. 1420-7.
2. Moon, J.I., et al., *Negative impact of new-onset diabetes mellitus on patient and graft survival after liver transplantation: Long-term follow up*. Transplantation, 2006. **82**(12): p. 1625-8.
3. Ojo, A.O., et al., *Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ*. N Engl J Med, 2003. **349**(10): p. 931-40.
4. Roccaro, G.A., et al., *Sustained Posttransplantation Diabetes Is Associated With Long-Term Major Cardiovascular Events Following Liver Transplantation*. Am J Transplant, 2018. **18**(1): p. 207-215.
5. Prokai, A., et al., *The importance of different immunosuppressive regimens in the development of posttransplant diabetes mellitus*. Pediatr Diabetes, 2012. **13**(1): p. 81-91.
6. Baid, S., et al., *Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality*. Transplantation, 2001. **72**(6): p. 1066-72.
7. Montori, V.M., et al., *Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature*. Diabetes Care, 2002. **25**(3): p. 583-92.
8. D'Avola, D., et al., *Cardiovascular morbidity and mortality after liver transplantation: The protective role of mycophenolate mofetil*. Liver Transpl, 2017. **23**(4): p. 498-509.
9. Yates, C.J., et al., *New-onset diabetes after kidney transplantation-changes and challenges*. Am J Transplant, 2012. **12**(4): p. 820-8.
10. Lim, T.R. and D.J. Mutimer, *Editorial: The association of hepatitis C virus infection and post-liver transplant diabetes*. Aliment Pharmacol Ther, 2015. **41**(5): p. 488.
11. McCaughan, J.A., A.J. McKnight, and A.P. Maxwell, *Genetics of new-onset diabetes after transplantation*. J Am Soc Nephrol, 2014. **25**(5): p. 1037-49.
12. Yalin, G.Y., et al., *Evaluation of Glutathione Peroxidase and KCNJ11 Gene Polymorphisms in Patients with New Onset Diabetes Mellitus After Renal Transplantation*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2017. **125**(6): p. 408-413.
13. Romanowski, M., et al., *Adiponectin and leptin gene polymorphisms in patients with post-transplant diabetes mellitus*. Pharmacogenomics, 2015. **16**(11): p. 1243-51.
14. Gervasini, G., et al., *Risk factors for post-transplant diabetes mellitus in renal transplant: Role of genetic variability in the CYP450-mediated arachidonic acid metabolism*. Mol Cell Endocrinol, 2016. **419**: p. 158-64.
15. Kim, Y.G., et al., *Association of genetic polymorphisms of interleukins with new-onset diabetes after transplantation in renal transplantation*. Transplantation, 2012. **93**(9): p. 900-7.
16. Kim, J.S., et al., *Significant Association between Toll-Like Receptor Gene Polymorphisms and Posttransplantation Diabetes Mellitus*. Nephron, 2016. **133**(4): p. 279-86.
17. Negro, F. and M. Alaei, *Hepatitis C virus and type 2 diabetes*. World J Gastroenterol, 2009. **15**(13): p. 1537-47.
18. Chen, T., et al., *New onset diabetes mellitus after liver transplantation and hepatitis C virus infection: meta-analysis of clinical studies*. Transpl Int, 2009. **22**(4): p. 408-15.
19. Delgado-Borrego, A., et al., *Prospective study of liver transplant recipients with HCV infection: evidence for a causal relationship between HCV and insulin resistance*. Liver Transpl, 2008. **14**(2): p. 193-201.
20. Hjelmesaeth, J., et al., *Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age*. Transplantation, 1997. **64**(7): p. 979-83.

21. Ling, Q., et al., *New-onset diabetes after liver transplantation: a national report from China Liver Transplant Registry*. Liver Int, 2016. **36**(5): p. 705-12.
22. Yadav, A.D., et al., *New Onset Diabetes Mellitus in Living Donor versus Deceased Donor Liver Transplant Recipients: Analysis of the UNOS/OPTN Database*. J Transplant, 2013. **2013**: p. 269096.
23. Fernandez Castillo, R., et al., *[Study and prevalence of post-transplant diabetes mellitus; analysis on a group of kidney transplant recipients]*. Nutr Hosp, 2014. **30**(4): p. 813-7.
24. Bjornholt, J.V., et al., *Type 2 diabetes and maternal family history: an impact beyond slow glucose removal rate and fasting hyperglycemia in low-risk individuals? Results from 22.5 years of follow-up of healthy nondiabetic men*. Diabetes Care, 2000. **23**(9): p. 1255-9.
25. Cron, D.C., et al., *Using analytic morphomics to describe body composition associated with post-kidney transplantation diabetes mellitus*. Clin Transplant, 2017. **31**(9).
26. von Doring, M.E., et al., *Visceral fat is better related to impaired glucose metabolism than body mass index after kidney transplantation*. Transpl Int, 2015. **28**(10): p. 1162-71.
27. Despres, J.P. and I. Lemieux, *Abdominal obesity and metabolic syndrome*. Nature, 2006. **444**(7121): p. 881-7.
28. Hjelmesaeth, J., et al., *Hypoadiponectinemia is associated with insulin resistance and glucose intolerance after renal transplantation: impact of immunosuppressive and antihypertensive drug therapy*. Clin J Am Soc Nephrol, 2006. **1**(3): p. 575-82.
29. Adachi, H., et al., *Adiponectin Fractions Influence the Development of Posttransplant Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease in Japanese Renal Transplant Recipients*. PLoS One, 2016. **11**(10): p. e0163899.
30. Plotz, T., et al., *The monounsaturated fatty acid oleate is the major physiological toxic free fatty acid for human beta cells*. Nutr Diabetes, 2017. **7**(12): p. 305.
31. Carey, E.J., et al., *Pretransplant fasting glucose predicts new-onset diabetes after liver transplantation*. J Transplant, 2012. **2012**: p. 614781.
32. Song, Y., et al., *Effects of oral magnesium supplementation on glycaemic control in Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials*. Diabet Med, 2006. **23**(10): p. 1050-6.
33. Barton, C.H., et al., *Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in renal transplant recipients receiving cyclosporine*. Am J Med, 1987. **83**(4): p. 693-9.
34. Huang, J.W., et al., *Hypomagnesemia and the Risk of New-Onset Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation*. J Am Soc Nephrol, 2016. **27**(6): p. 1793-800.
35. Van Laecke, S., et al., *Effect of Magnesium Supplements on Insulin Secretion After Kidney Transplantation: A Randomized Controlled Trial*. Ann Transplant, 2017. **22**: p. 524-531.
36. Schweer, T., et al., *High impact of rejection therapy on the incidence of post-transplant diabetes mellitus after kidney transplantation*. Clin Transplant, 2014. **28**(4): p. 512-9.
37. Maes, B.D., et al., *Posttransplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients: analysis of incidence and risk factors*. Transplantation, 2001. **72**(10): p. 1655-61.
38. Boots, J.M., M.H. Christiaans, and J.P. van Hooff, *Effect of immunosuppressive agents on long-term survival of renal transplant recipients: focus on the cardiovascular risk*. Drugs, 2004. **64**(18): p. 2047-73.
39. Knoop, C., A. Haverich, and S. Fischer, *Immunosuppressive therapy after human lung transplantation*. Eur Respir J, 2004. **23**(1): p. 159-71.
40. Wauters, R.P., et al., *Cardiovascular consequences of new-onset hyperglycemia after kidney transplantation*. Transplantation, 2012. **94**(4): p. 377-82.

41. Pirsch, J.D., et al., *New-Onset Diabetes After Transplantation: Results From a Double-Blind Early Corticosteroid Withdrawal Trial*. *Am J Transplant*, 2015. **15**(7): p. 1982-90.
42. Larsen, J.L., et al., *Tacrolimus and sirolimus cause insulin resistance in normal sprague dawley rats*. *Transplantation*, 2006. **82**(4): p. 466-70.
43. Neylan, J.F., *Racial differences in renal transplantation after immunosuppression with tacrolimus versus cyclosporine*. *FK506 Kidney Transplant Study Group*. *Transplantation*, 1998. **65**(4): p. 515-23.
44. Woodward, R.S., et al., *Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U.S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients*. *Am J Transplant*, 2003. **3**(5): p. 590-8.
45. Charlson, M.E., et al., *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. *J Chronic Dis*, 1987. **40**(5): p. 373-83.
46. de Groot, V., et al., *How to measure comorbidity. a critical review of available methods*. *J Clin Epidemiol*, 2003. **56**(3): p. 221-9.
47. Pham PT, Pham PM, Pham SV, Pham PA, Pham PC. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011; 4: 175-86.
48. Pelaez-Jaramillo MJ, Cardenas-Mojica AA, Gaete PV, Mendivil CO. Post-Liver Transplantation Diabetes Mellitus: A Review of Relevance and Approach to Treatment. *Diabetes Ther* 2018; 9(2): 521-43.
49. Yadav AD, Chang YH, Aqel BA, et al. New Onset Diabetes Mellitus in Living Donor versus Deceased Donor Liver Transplant Recipients: Analysis of the UNOS/OPTN Database. *J Transplant* 2013; 2013: 269096.
50. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2004; 4(4): 583-95.
51. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant* 2007; 7(6): 1506-14.
52. Sanyal D. New-onset Diabetes after Renal Transplantation - A Clinical Insight. *Indian J Endocrinol Metab* 2019; 23(3): 271-2.
53. Cho YM, Park KS, Jung HS, et al. High incidence of tacrolimus-associated posttransplantation diabetes in the Korean renal allograft recipients according to American Diabetes Association criteria. *Diabetes Care* 2003; 26(4): 1123-8.
54. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Glud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant* 2006; 6(7): 1578-85.
55. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-Transplant Diabetes Mellitus: Causes, Treatment, and Impact on Outcomes. *Endocr Rev* 2016; 37(1): 37-61.

表一、病人基本資料

Variables	Total		Liver transplant		General patients		p-value
	N	%	N	%	N	%	
Total	2,244	100.00	374	100.00	1,870	100.00	
Gender ¹							1.000
Female	606	27.01	101	27.01	505	27.01	
Male	1,638	72.99	273	72.99	1,365	72.99	
Age (Mean ± SD) ¹	51.61 ± 12.03		51.02 ± 10.63		51.73 ± 12.29		0.988
20-44	499	22.24	84	22.46	415	22.19	
45-54	827	36.85	138	36.90	689	36.84	
54-64	746	33.24	125	33.42	621	33.21	
≥65	172	7.66	27	7.22	145	7.75	
Premium-based Salary ¹							0.980
≤17,280	393	17.51	68	18.18	325	17.38	
17,281-21,000	505	22.50	82	21.93	423	22.62	
21,001-38,200	820	36.54	136	36.36	684	36.58	
≥38,201	526	23.44	88	23.53	438	23.42	
CCI Score ¹							1.000
<3	426	18.98	71	18.98	355	18.98	
≥3	1,818	81.02	303	81.02	1,515	81.02	
HTN ²							<0.001
No	1,770	78.88	337	90.11	1,433	76.63	
Yes	474	21.12	37	9.89	437	23.37	
CKD ²							0.003
No	1,755	78.21	314	83.96	1,441	77.06	
Yes	489	21.79	60	16.04	429	22.94	

¹. Matching variables.

². Abbreviations: Hypertension, HTN; Chronic kidney disease, CKD.

表二、腎移植病人與發生糖尿病之雙變項分析

Variables	Non-DM		DM		p-value
	N	%	N	%	
Total	2,049	91.31	195	8.69	
Group					<0.001
General patients	1,730	92.51	140	7.49	
Liver transplant	319	85.29	55	14.71	
Gender					0.159
Female	545	89.93	61	10.07	
Male	1,504	91.82	134	8.18	
Age (Mean ± SD)	51.44 ± 12.20		53.38 ± 10.00		0.009
20-44	472	94.59	27	5.41	
45-54	739	89.36	88	10.64	
54-64	684	91.69	62	8.31	
≥65	154	89.53	18	10.47	
Premium-based Salary					0.481
≤17,280	354	90.08	39	9.92	
17,281-21,000	456	90.30	49	9.70	
21,001-38,200	753	91.83	67	8.17	
≥38,201	486	92.40	40	7.60	
CCI Score					0.338
<3	394	92.49	32	7.51	
≥3	1,655	91.03	163	8.97	
HTN ¹					0.740
No	1,618	91.41	152	8.59	
Yes	431	90.93	43	9.07	
CKD ¹					0.785
No	1,604	91.40	151	8.60	
Yes	445	91.00	44	9.00	

¹ Abbreviations: Hypertension, HTN; Chronic kidney disease, CKD.

表三、肝移植病人之糖尿病發生情況

Variables	Total	Average follow-up years	Event	Incident rate (per 1,000 person-year)	Incident rate ratio
Total	2,244	3.48	195	24.97	
Group					
General patients	1,870	5.91	140	12.66	
Liver transplant	374	5.63	55	26.11	2.06
Gender					
Female	606	5.81	61	17.33	
Male	1,638	5.89	134	13.90	0.80
Age					
20-44	499	6.54	27	8.27	
45-54	827	6.27	88	16.98	2.05
54-64	746	5.32	62	15.63	1.89
≥65	172	4.34	18	24.09	2.91
Premium-based Salary					
≤17,280	393	6.08	39	16.32	
17,281-21,000	505	6.89	49	14.07	0.86
21,001-38,200	820	5.42	67	15.07	0.92
≥38,201	526	5.41	40	14.06	0.86
CCI Score					
<3	426	6.25	32	12.02	
≥3	1,818	5.78	163	15.52	1.29
HTN ¹					
No	1,770	5.82	152	14.76	
Yes	474	6.04	43	15.03	1.02
CKD ¹					
No	1,755	5.87	151	14.66	
Yes	489	5.86	44	15.36	1.05

¹. Abbreviations: Hypertension, HTN; Chronic kidney disease, CKD.

表四、肝移植病人與一般病人發生糖尿病之風險差異

Variables	Unadjusted model			Adjusted model		
	HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
Patients						
General patients (ref.)	1			1		
Liver transplant	2.05	1.50 - 2.81	<0.001	2.04	1.48 - 2.79	<0.001
Gender						
Female (ref.)	1			1		
Male	0.80	0.59 - 1.09	0.154	0.80	0.58 - 1.10	0.161
Age						
20-44 (ref.)	1			1		
45-54	1.99	1.29 - 3.06	0.002	1.96	1.24 - 3.09	0.004
54-64	1.80	1.15 - 2.84	0.011	1.74	1.08 - 2.81	0.024
≥65	2.68	1.48 - 4.88	0.001	2.53	1.36 - 4.70	0.003
Premium-based Salary						
≤17,280 (ref.)	1			1		
17,281-21,000	0.87	0.57 - 1.32	0.514	0.93	0.60 - 1.42	0.722
21,001-38,200	0.90	0.61 - 1.33	0.594	0.92	0.62 - 1.37	0.687
≥38,201	0.84	0.54 - 1.30	0.429	0.88	0.56 - 1.39	0.582
CCI Score						
<3 (ref.)	1			1		
≥3	1.25	0.85 - 1.82	0.258	1.10	0.73 - 1.66	0.652
HTN¹						
No (ref.)	1			1		
Yes	1.02	0.72 - 1.42	0.933	1.01	0.68 - 1.49	0.977
CKD¹						
No (ref.)	1			1		
Yes	1.04	0.74 - 1.46	0.812	1.00	0.68 - 1.47	0.986

¹ Abbreviations: Hypertension, HTN; Chronic kidney disease, CKD.

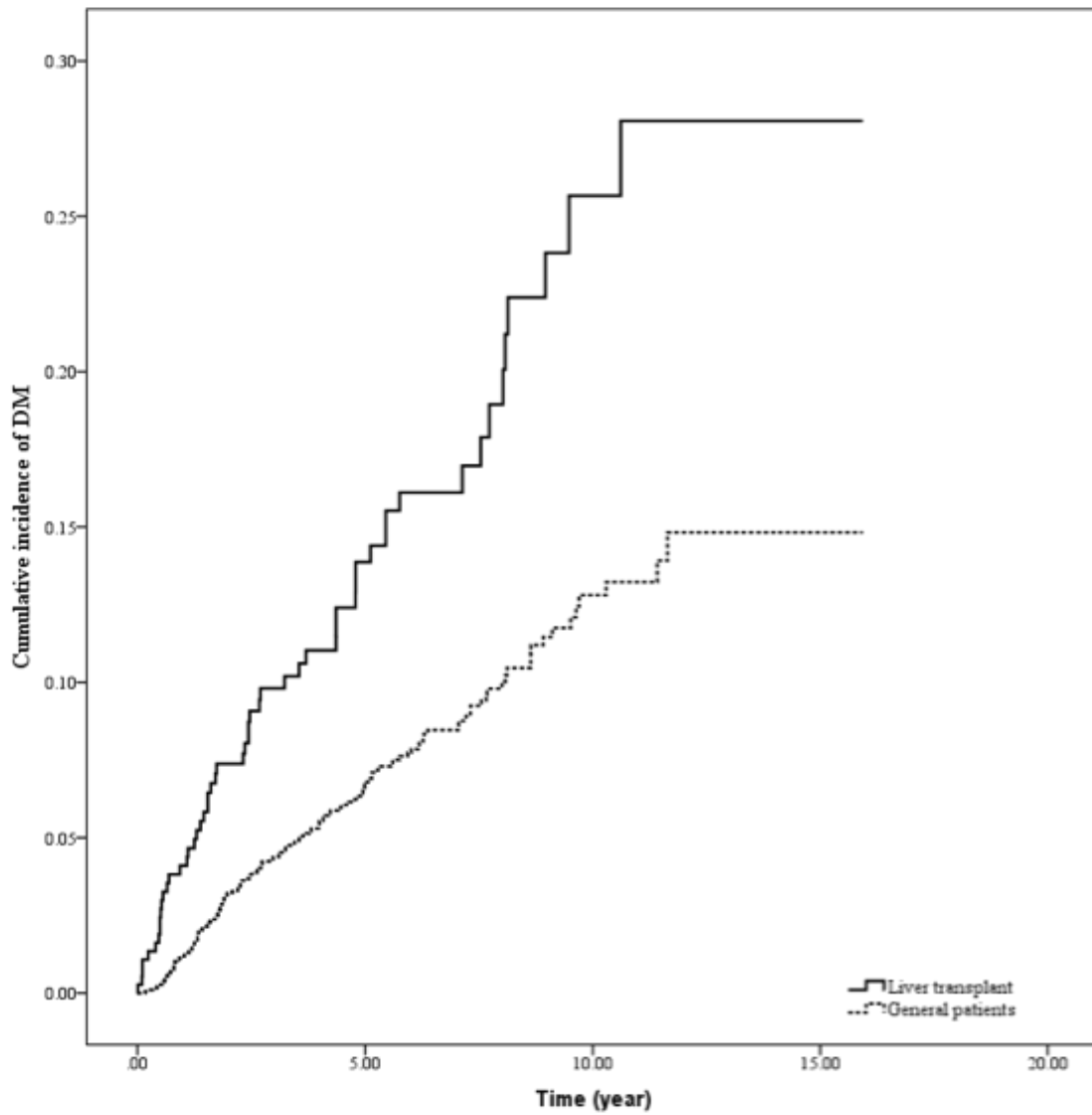


圖 3、腎移植病人之糖尿病累積發生率 (Log-rank test, p-value <0.001)

表五、肝移植病人使用不同免疫抑制劑與存活之雙變項分析

Variables	Survival		Death		p-value
	N	%	N	%	
Total	328	77.91	93	22.09	
Immunosuppressants					0.218
Calcineurin inhibitors	273	79.59	70	20.41	
Purine synthesis inhibitors	36	70.59	15	29.41	
Combined used	19	70.37	8	29.63	
Gender					0.143
Female	88	83.02	18	16.98	
Male	240	76.19	75	23.81	
Age (Mean ± SD)	52.30 ± 9.92		52.57 ± 10.92		0.692
20-44	59	74.68	20	25.32	
45-54	116	81.12	27	18.88	
54-64	126	76.83	38	23.17	
≥65	27	77.14	8	22.86	
Premium-based Salary					0.921
≤17,280	64	77.11	19	22.89	
17,281-21,000	67	78.82	18	21.18	
21,001-38,200	122	79.22	32	20.78	
≥38,201	75	75.76	24	24.24	
CCI Score					0.920
<3	48	77.42	14	22.58	
≥3	280	77.99	79	22.01	
Viral hepatitis					0.392
No	308	78.37	85	21.63	
Yes	20	71.43	8	28.57	
HTN ¹					0.982
No	296	77.89	84	22.11	
Yes	32	78.05	9	21.95	
CKD ¹					0.605
No	262	78.44	72	21.56	
Yes	66	75.86	21	24.14	

¹: Abbreviations: Hypertension, HTN; Chronic kidney disease, CKD.

表六、肝移植病人使用不同免疫抑制劑之存活情況

Variables	Total	Average follow-up years	Event	Death rate (per 1,000 person-year)	Incident rate ratio
Total	421	2.73	93	81.06	
Immunosuppressants					
Calcineurin inhibitors	343	5.09	70	40.11	
Purine synthesis inhibitors	51	5.73	15	51.37	1.28
Combined used	27	3.33	8	89.03	2.22
Gender					
Female	106	5.05	18	33.62	
Male	315	5.05	75	47.12	1.40
Age					
20-44	79	5.70	20	44.40	
45-54	143	5.78	27	32.67	0.74
54-64	164	4.37	38	52.99	1.19
≥65	35	3.80	8	60.12	1.35
Premium-based Salary					
≤17,280	83	5.35	19	42.76	
17,281-21,000	85	6.14	18	34.48	0.81
21,001-38,200	154	4.51	32	46.04	1.08
≥38,201	99	4.70	24	51.54	1.21
CCI Score					
<3	62	5.21	14	43.35	
≥3	359	5.03	79	43.79	1.01
Viral hepatitis					
No	393	5.07	85	42.64	
Yes	28	4.78	8	59.77	1.40
HTN ¹					
No	380	4.94	84	44.75	
Yes	41	6.10	9	35.98	0.80
CKD ¹					
No	334	4.96	72	43.46	
Yes	87	5.41	21	44.66	1.03

¹ Abbreviations: Hypertension, HTN; Chronic kidney disease, CKD.

表七、肝移植病人使用不同免疫抑制劑之存活風險差異

Variables	Unadjusted model			Adjusted model		
	HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
Immunosuppressants						
Calcineurin inhibitors (ref.)	1			1		
Purine synthesis inhibitors	1.34	0.77 - 2.34	0.308	1.32	0.72 - 2.40	0.368
Combined used	2.04	0.98 - 4.25	0.057	2.21	1.05 - 4.66	0.037
Gender						
Female (ref.)	1			1		
Male	1.41	0.85 - 2.37	0.187	1.51	0.89 - 2.56	0.131
Age						
20-44 (ref.)	1			1		
45-54	0.74	0.42 - 1.33	0.317	0.68	0.37 - 1.25	0.218
54-64	1.11	0.64 - 1.92	0.705	1.06	0.60 - 1.90	0.835
≥65	1.19	0.52 - 2.71	0.684	1.31	0.56 - 3.09	0.535
Premium-based Salary						
≤17,280 (ref.)	1			1		
17,281-21,000	0.87	0.46 - 1.65	0.665	0.79	0.41 - 1.52	0.476
21,001-38,200	1.05	0.59 - 1.85	0.872	1.07	0.60 - 1.90	0.823
≥38,201	1.19	0.65 - 2.17	0.578	1.07	0.58 - 1.97	0.823
CCI Score						
<3 (ref.)	1			1		
≥3	1.03	0.58 - 1.82	0.929	0.99	0.54 - 1.82	0.969
Viral hepatitis						
No (ref.)	1			1		
Yes	1.36	0.66 - 2.80	0.412	1.56	0.69 - 3.55	0.287
HTN¹						
No (ref.)	1			1		
Yes	0.87	0.44 - 1.73	0.687	0.74	0.35 - 1.56	0.433
CKD¹						
No (ref.)	1			1		
Yes	1.04	0.64 - 1.69	0.879	0.93	0.52 - 1.67	0.812

¹ Abbreviations: Hypertension, HTN; Chronic kidney disease, CKD.

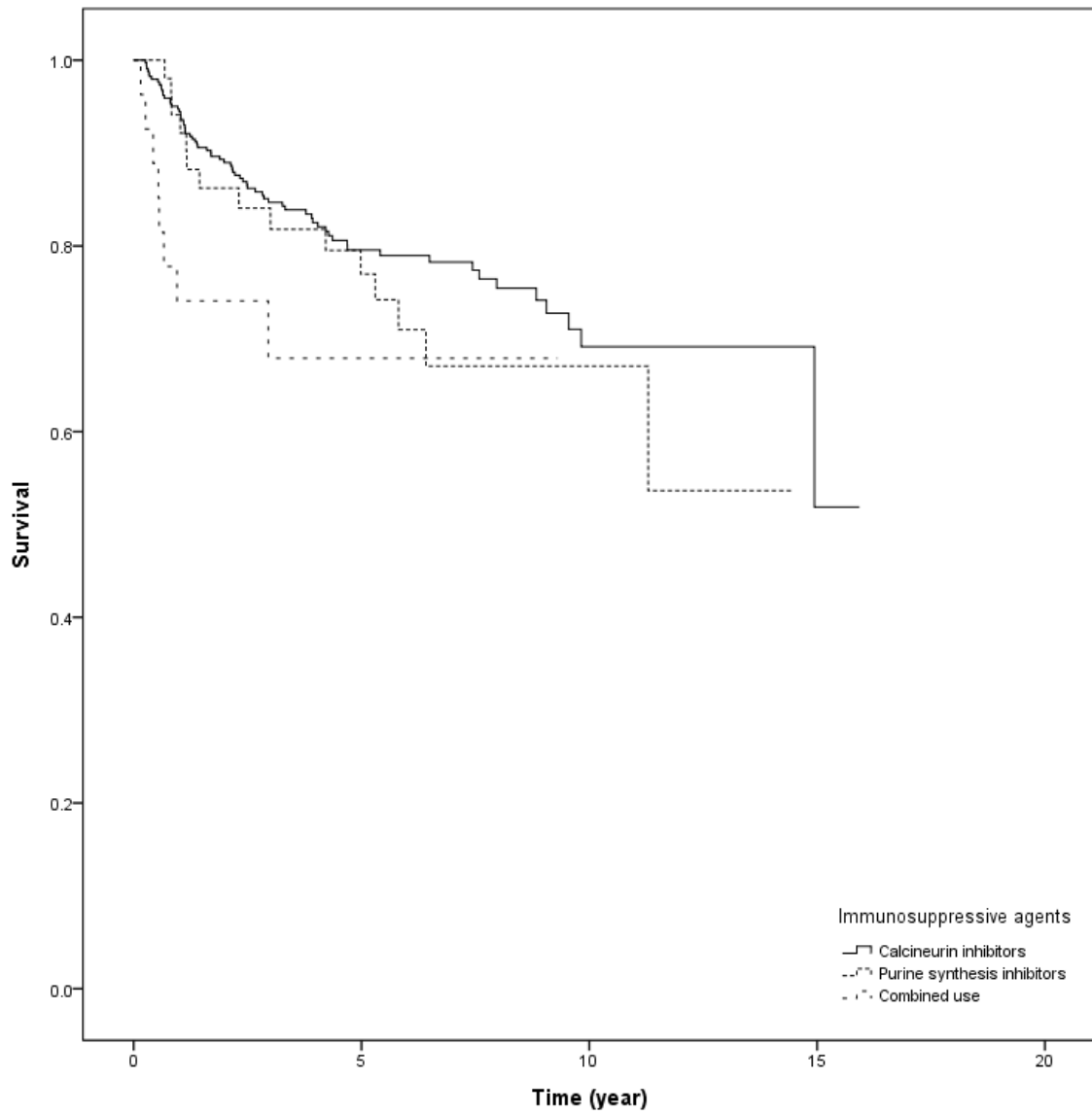


圖 4、使用免疫抑制劑對存活率的影響 (Log-rank test, p-value <0.001)